

ノミネートポスターディスカッション

PD1

座長

仙波 伊知郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座口腔病理解析学分野

梅田 正博

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔腫瘍治療学分野

PD2

座長

池邊 哲郎

福岡歯科大学 口腔・顎顔面外科学講座口腔外科学分野

田中 彰

日本歯科大学新潟生命歯学部 口腔外科学分野

PD3

座長

有地 榮一郎

愛知学院大学歯学部 歯科放射線学講座

中山 秀樹

熊本大学大学院 歯科口腔外科学分野

PD4

座長

柴原 孝彦

東京歯科大学 口腔外科学講座

大岩 伊知郎

名古屋第一赤十字病院 歯科口腔外科

PD5

座長

中村 誠司

九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野

長谷川 和樹

静岡市立静岡病院 口腔外科

PD1-1

口腔上皮内腫瘍 (OIN) の診療を標準化するための病理診断基準の提案: Ki-67, CK13, CK17 免疫染色の判定基準について
 Proposal of criteria for evaluating Ki-67, cytokeratin 13 and cytokeratin 17 immunohistochemistry in diagnosis of oral intraepithelial neoplasia (OIN)

○柳生 貴裕、青木 久美子、山川 延宏、上田 順宏、
 上山 善弘、今田 光彦、桐田 忠昭
 奈良県立医科大学医学部 口腔外科学講座

Takahiro YAGYUU, Kumiko AOKI, Nobuhiro YAMAKAWA, Nobuhiro UEDA, Yoshihiro UHEYAMA, Mitsuhiko IMADA, Tadaaki KIRIT
 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University, Kashihara Japan

【目的】「口腔癌取り扱い規約」では、口腔上皮内腫瘍 (OIN) の病理診断に Ki-67, CK13, CK17 免疫染色が有用であると紹介されている。しかし、具体的な判定基準は示されておらず、免疫染色の判定、ひいては OIN の病理診断に施設間格差が生じている可能性がある。そこで、OIN の病理診断における Ki-67, CK13, CK17 免疫染色の診断精度と我々の提案する免疫染色の判定基準の有用性について検証した。

【対象・方法】浸潤性扁平上皮癌以外の口腔粘膜からの切除標本 120 例を対象に、病理専門医 4 人が標本の評価を行った。OIN の診断は規約に準じ、形態学的に行った。免疫染色は下記の基準で判定し、その有用性をロジスティック回帰モデルにて解析した。判定基準の診断者間一致度を検証するため、カッパ統計量を求めた。

「判定基準」CK13(0: 発現低下なし、1: 境界域、2: 発現消失)、CK17(0: 発現なし、1: 境界域、2: 発現あり)、Ki-67(0: 過剰発現なし、1: 境界域、2: 過剰発現)。

【結果】OIN は 50 例。多変量解析にて Ki-67 過剰発現、CK13 発現消失が OIN の予測因子であった。Ki-67, CK13, CK17 免疫染色のカッパ統計量は 0.7-0.8 であった。

【結論】Ki-67, CK13 免疫染色は、OIN の病理診断に有用と判明したものの、CK17 の有用性は確認できなかった。我々の提案する判定基準は、再現性に優れ、OIN の病理診断精度を向上させることが分かった。OIN の病理診断精度を標準化するためには、免疫染色の判定基準の策定が急務である。

PD1-3

TPP2 過剰発現による口腔扁平上皮癌の腫瘍増殖機構解明の生物学的検討
 Biological mechanism of oral squamous cell carcinoma by the TPP2 overexpression

○高原 利和¹、肥後 盛洋²、薄倉 勝也³、皆川 康之²、
 大和地 正信²、中嶋 大²、笠松 厚志²、坂本 洋右²、
 椎葉 正史⁴、鶴澤 一弘^{1,2}、丹沢 秀樹^{1,2}

¹千葉大学大学院医学研究院 口腔科学講座、²千葉大学医学部附属病院 歯科・顎・口腔外科、³千葉県立佐原病院 歯科、⁴千葉大学大学院医学研究院 臨床腫瘍学講座

Toshikazu Takahara¹, Morihiro Higo², Katsuya Usukura³, Yasuyuki Minakawa², Masanobu Yamamoto², Dai Nakashima², Atsushi Kasamatsu², Yousuke Sakamoto², Masashi Shiba⁴, Katsuhiro Uzawa^{1,2}, Hideki Tanzawa^{1,2}

¹Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University, ²Department of Dentistry and Oral-Maxillofacial Surgery, Chiba University Hospital, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan, ³Chiba prefectural Sawara Hospital, ⁴Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

【目的】TPP2 は細胞分裂、アポトーシス、DNA 修復に関与するセリン/チロシンキナーゼファミリーに属する酵素である。本研究では、当科で行った口腔扁平上皮癌 (OSCC) の網羅的遺伝子発現解析により発現亢進を認め、TPP2 に着目し、その発現と口腔癌における機能解析を目的とした。

【方法】OSCC 由来細胞株 7 種における TPP2 の発現を qRT-PCR 法、Western blot 法にて測定した。また、OSCC 臨床検体 108 例を免疫組織化学染色し、発現状態と臨床指標との相関を統計学的に調査した。さらに、TPP2 の発現抑制剤を作成し、細胞増殖能試験とともに、MAD2 の局在確認と CCNB1 のタンパク発現状態を確認した。

【結果】正常口腔上皮細胞と比較し、7 つの OSCC 由来細胞株全てにおいて TPP2 の発現が mRNA、タンパクレベル共に有意な上昇を認めた。同様に臨床検体においても正常口腔上皮組織と比較し TPP2 の発現が有意に上昇し、腫瘍増殖において有意な相関を認めた。また、TPP2 発現抑制剤では細胞増殖能が減衰し、さらに動原体への MAD2 の正常な蓄積を認め、紡錘体チェックポイント分子 CCNB1 の発現回復が確認された。

【結論】TPP2 の過剰発現により動原体への MAD2 の集積異常や、紡錘体チェックポイントが不活性化状態を呈することで染色体異常を伴った細胞分裂が制御されず腫瘍の増大を促進すると考えられた。TPP2 の発現は口腔扁平上皮癌における腫瘍増殖の指標になると考えられ、今後重要な治療標的となる可能性が示唆された。

PD1-2

エピゲノムに着目した口腔がんにおける Notch3 遺伝子解析
 Epigenetic analysis for Notch3 gene in oral cancer

○市村 典久¹、山本 憲幸¹、古江 浩樹²、若山 博隆¹、
 山口 聡¹、石川 純¹、西川 雅也¹、日比 英晴¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学講座 顎顔面外科学、²小牧市民病院 歯科口腔外科

Norihiro Ichimura¹, Noriyuki Yamamoto¹, Hiroki Furue², Hirotaka Wakayama¹, Satoshi Yamaguchi¹, Jun Ishikawa¹, Masaya Nishikawa¹, Hideharu Hibi¹
¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Komaki City Hospital

2011 年に発表された全エキソーム解析から、新たに Notch 遺伝子群の変異が頭頸部がんにおいて高頻度に認められることが明らかとなった。Notch 遺伝子群は、細胞運命の決定に加えて発がんにも寄与することが知られているが、口腔がんにおける Notch 遺伝子群の機能については現在まで統一された見解はない。本研究は口腔がん細胞株および公共データベースを利用し、Notch3 遺伝子群のメチル化と口腔がんとの関連について検討を行った。口腔がん細胞株を用い、RT-PCR 法にて Notch 遺伝子群の発現レベルを解析した結果、一部の細胞株において Notch3 遺伝子の発現が高度に抑制されていた。さらに bisulfite-pyrosequencing 法による解析にて、プロモーター領域が高度にメチル化されていることが明らかとなった。同様に、The Cancer Genome Atlas (TCGA) database より抽出した口腔がん患者のがん組織と正常組織を比較すると、がん組織で Notch3 のメチル化頻度、メチル化レベルとも有意に高値を認めた (p < 0.05)。また、Notch3 のメチル化と遺伝子変異は mutually exclusive の傾向を認めた。以上のことから、口腔がんでは Notch3 はメチル化または遺伝子変異によってその機能が抑制されており、腫瘍抑制遺伝子としての機能を有する可能性が示唆された。

PD1-4

リバープラインプロベリング法を用いた口腔粘膜試料におけるヒトパピローマウイルスの検出の試み

HPV detection with reverse line blot analysis in oral mucosa samples

○吉田 和加^{1,2}、加藤 世太^{1,2}、河合 遼子¹、磯村 まどか¹、
 佐藤 伸明¹、杉田 好彦^{1,2}、久保 勝俊^{1,2}、前田 初彦^{1,2}

¹愛知学院大学歯学部 口腔病理学講座、²愛知学院大学大学院歯学研究科 未来口腔医療研究センター

Waka Yoshida^{1,2}, Seeta Kato^{1,2}, Ryoko Kawai¹, Madoka Isomura¹, Nobuaki Sato¹, Yoshihiko Sugita^{1,2}, Katsutoshi Kubo^{1,2}, Hatsuhiro Maeda^{1,2}
¹Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Aichi Gakuin University, ²Center of Advanced Oral Science, Graduate School of Dentistry, Aichi Gakuin University

【緒言】子宮頸癌の原因として知られるヒトパピローマウイルス (HPV) は、頭頸部癌の一部の発生にも関与している。HPV の検出法として産婦人科の臨床で広く用いられているのは、ハイブリッドキャプチャー法であり、13 種類の高リスク型の感染の有無を判定する。しかし型の同定が行えないなど、研究における詳細な検討には不向きである。従来の PCR 法は、遺伝子解析用に適切に抽出された DNA に対しては精度の高い検出法である。しかしホルマリン固定検体からの断片化 DNA など、少量で質の低い DNA には工夫が必要な上に判定が難しく、今回新たな方法を検討した。

【方法】Human papillomavirus laboratory manual, First edition, 2009 (WHO) におけるリバープラインプロベリング法の子宮頸部用プロトコールを、主に下記の 3 点において改変した。

- 1) 断片化 DNA 用に、PCR 産物の小さいプライマーへ変更
- 2) 最大 43 種類のプローブを用い、一度に多数の HPV 型を同定
- 3) 口腔粘膜への感染が報告されている HPV 型のプローブを追加

【結果と考察】口腔癌、咽頭癌ならびに健常者合わせて 260 名の試料の解析を行い、HPV 陽性率や感染 HPV の型の頻度を確認し得た。今回改良した方法は、これまでの口腔粘膜における HPV の検出法に代わる方法として有用であると考えられた。

PD1-5 口腔扁平上皮癌患者の変異ミトコンドリア DNA 検出による予後判定法の有効性について
Circulating tumor-derived mitochondrial DNA as a potential prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma

○木村 康¹、肥後 盛洋²、皆川 康之²、大和地 正信²、中嶋 大²、笠松 厚志²、坂本 洋右²、椎葉 正史³、鶴澤 一弘^{1,2}、丹沢 秀樹^{1,2}
¹千葉大学大学院医学研究院 口腔科学講座、²千葉大学医学部附属病院 歯科・顎・口腔外科、³千葉大学大学院医学研究院 臨床腫瘍学講座

Yasushi Kimura¹, Morihiro Higo², Yasuyuki Minakawa², Masanobu Yamatoji², Dai Nakashima², Atsushi Kasamatsu², Yosuke Sakamoto², Masashi Shiiba³, Katsuhiko Uzawa^{1,2}, Hideki Tanzawa^{1,2}
¹Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan, ²Department of Dentistry and Oral-Maxillofacial Surgery, Chiba University Hospital, ³Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University

【目的】当科において、細胞内に核内 DNA の数百倍のコピー数があるミトコンドリア DNA (mtDNA) をターゲットとし、高解像度融解曲線分析法 (HRMA) を用いた簡便で正確な予後診断法の開発した。本発表はその有効性について検討した。

【材料・方法】口腔癌由来細胞株 (HSC-4, Sa3)、正常口腔上皮細胞 (HNOKS)、臨床サンプル (原発巣組織、術前、術後末梢血) を用いた。術前・術後血清および癌部組織・非癌部組織 (正常口腔粘膜組織) から抽出した mtDNA を HRMA で解析した。変異 mtDNA 率を用いた予後予測診断能を評価する目的で ROC 曲線解析を行った。

【結果】呼吸酵素複合体の解析を行ったところ、ND2 領域において 5108T > C の塩基置換を HSC-4 で、また ND3 領域において 10397A > G と 10400C > T の 2 つの塩基置換を Sa3 で確認した。口腔癌由来細胞株と HNOKS の融解曲線を作成し、その結果をもとに、臨床検体の変異 mtDNA 率を術前、術後と比較したところ、予後良好群において、術後 4 週間で顕著に低下していた ($P < 0.05$) のに対し、予後不良群では術後 4 週間で増加を認めた ($P < 0.05$)。ROC 曲線解析により基準値を決定し、前向きに HRMA を行った結果、診断ツールとしての有用性が示唆された。

【結論】本法は、従来の検査法と比べ、早期に予後の判定が可能となり、潜在的な微小転移腫瘍に対する 術後化学療法などの施行に関して、判断の一助になるものと示唆された。

PD2-2 口腔扁平上皮癌における ビルビン酸キナーゼ・アイソザイムの発現
Expression of isozymes of pyruvate kinase in oral squamous cell carcinomas

○栗原 都^{1,2}、笹平 智則²、山本 一彦¹、國安 弘基²、桐田 忠昭¹
¹奈良県立医科大学医学部 口腔外科学講座、²奈良県立医科大学医学部 分子病理学講座

Miyako Kurihara^{1,2}, Tomonori Sasahira², Kazuhiko Yamamoto¹, Hiroki Kuniyasu², Tadaaki Kirita¹
¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan, ²Department of Molecular Pathology, Nara Medical University, Nara, Japan

がんにおける好気性解糖によるエネルギー産生は Warburg 効果として知られ、そのキーエンザイムと注目されるビルビン酸キナーゼ (PK) は、解糖系の最終反応であるホスホエノールビルビン酸から ADP へのリン酸基転移を行う。PK には PKM1 と PKM2 というアイソザイムが存在し、前者は分化細胞に後者は胎生期及び腫瘍細胞に発現している。これまで我々は口腔扁平上皮癌 (OSCC)、上皮異型、炎症性疾患 に対して免疫組織化学および ELISA 法を行い検討した結果、OSCC では他群と比較して PKM2/PKM1 発現比が有意に高いという結果を得ている。今回、この PKM1 から PKM2 への Shift が口腔癌特異的なものかを検討するため、66 例の食道癌サンプルを用いて免疫組織学的検討を行った。結果、OSCC とは異なり PKM1 の発現の残存が認められたが、PKM2/PKM1 発現比は T、N、Stage と関連を認めた。また、OSCC 細胞株を用いて PK の発現およびエネルギー代謝を検討した。ヒト OSCC 細胞株、HSC3 と HSC4 において PKM2 の高発現を確認した。PKM2 siRNA による浸潤能、生存能、乳酸産生量、アポトーシス、ROS 発生量、CD44 発現への影響を検討したところ、HSC3 と HSC4 では代謝経路に明らかな差があり、PKM2 siRNA により HSC3 は酸化リン酸化が亢進したが、HSC4 では乳酸発酵が亢進する可能性が示唆された。このようなエネルギー代謝の差が臨床的に化学療法や放射線治療への耐性や転移、再発に関与している可能性が示唆された。

PD2-1 口腔扁平上皮癌における血清 microRNA の検出とその診断的意義
Identification of serum microRNAs for biomarker in Oral squamous cell carcinoma

○中村 康大¹、日焼 菜央美²、浜田 倫史¹、杉浦 剛¹
¹鹿児島大学大学院医学総合研究科 顎顔面機能再建学講座顎顔面疾患制御学分野、²九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野

Koudai Nakamura¹, Naomi Hiyake², Tomofumi Hamada¹, Tsuyoshi Sugiura¹
¹Department of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Science Field of Oral and Maxillofacial Rehabilitation, faculty of Dental Science, Kagoshima University, ²Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Department of oral and Maxillofacial Surgery, faculty of Dental Science, Kyushu University

【緒言】口腔扁平上皮癌 (OSCC) の臨床的診断における有用な腫瘍マーカーは未だ見出されておらず、癌検出そのものや再発転移などの予後不良イベントを高精度に予測する強力なバイオマーカーの開発が待たれている。一方 microRNA (miRNA) は標的 mRNA を分解し、翻訳を阻害する。その発現異常は多くの悪性腫瘍で報告され、血清中の miRNA を利用した診断の試みが報告されている。

【目的】本研究の目的は口腔扁平上皮癌症例における特異的な miRNA を検索し、その診断的意義を検討することである。

【材料と方法】OSCC 症例 (n=42) および対照群の健常者 (n=20) から血清を採取した。まず miRNA マイクロアレイにて網羅的に解析し、OSCC 群と対照群との間に発現量の有意な差が認められた miRNA を複数同定した。次に、個々の症例における候補 miRNA をリアルタイム PCR にて定量化し、OSCC の診断および予後予測のマーカーとしての有用性を統計学的に解析した。

【結果】miRNA マイクロアレイにより 44 個の高発現および 24 個の低発現 miRNAs が認められた。これらのうち、miR-X および miR-Y は両群間で有意差を認め、OSCC の診断マーカーとして良好な統計学的結果を得た。

【考察】結果より、miR-X および miR-Y は OSCC の診断マーカーになり得る可能性が示唆された。

PD2-3 口腔扁平上皮癌における外的刺激受容体 (TRPV チャネル) の発現亢進
Up-regulated expression of the transient receptor potential channels on the oral squamous cell carcinoma

○榎原 晶子¹、榎原 俊介²、楠元 順哉^{1,2}、武田 大介¹、長谷川 巧実¹、明石 昌也¹、南川 勉¹、橋川 和信²、古森 孝英¹
¹神戸大学大学院医学研究科 外科系講座口腔外科学、²神戸大学大学院医学研究科 外科系講座形成外科学

Akiko Sakakibara¹, Shunsuke Sakakibara², Junya Kusumoto^{1,2}, Daisuke Takeda¹, Takumi Hasegawa¹, Masaya Akashi¹, Tsutomu Minamikawa¹, Kazunobu Hashikawa², Takahide Komori¹
¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, ²Department of Plastic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

【目的】口腔はあらゆる刺激にさらされる。温度、機械刺激、化学物質、pH の変化などである。マウス皮膚では TRP (Transient receptor potential) 受容体により、刺激が、細胞内シグナルに変換されることが報告されている。ヒト口腔での発現を検証し、また、口腔扁平上皮の癌化危険因子と TRPV が受容する外的刺激とが共通することに着目し、正常口腔粘膜および口腔扁平上皮癌における各 TRPV の発現の解析を行なうこととした。

【材料・方法】神戸大学歯科口腔外科の口腔癌患者 37 人から腫瘍組織と正常組織を得て、TRPV1-4 それぞれに対し、定量 PCR 法および免疫組織化学法により定量的および定性的に発現解析を行った。

【結果】免疫染色標本では正常粘膜 (舌、頬粘膜、歯肉、口底) および癌のいずれにおいても各 TRPV1-4 の発現が認められた。また、癌では TRPV1-4 において有意にその発現が増加していた。また、正常粘膜において飲酒や喫煙の有無と比較すると、飲酒、喫煙群で有意に発現が増加していた。

【考察】正常細胞では飲酒喫煙により TRPV1-4 が増加したが、これが細胞増殖に働くならば、飲酒喫煙の外的刺激により悪循環となり、正常細胞の悪性化の機転となる可能性がある。また、TRPV が正常粘膜に比して扁平上皮癌で多く発現しており、これが細胞の増殖に働くならば外刺激の除去を、アポトーシスに働くならば刺激を与えることで、がんの遷延化を図れ、ひいては治療への応用が可能となると考える。

PD2-4

口腔癌における POFUT1 の発現亢進とその機能的意義

Protein O-fucosyltransferase 1 Promotion of Tumoral Growth in Human Oral Cancer and its Functional Significance

○吉村 周作¹、中嶋 大²、小池 一幸²、皆川 康之²、大和地 正信²、肥後 盛洋²、笠松 厚志²、坂本 洋右²、椎葉 正史³、鶴澤 一弘^{1,2}、丹沢 秀樹^{1,2}

¹千葉大学大学院医学研究院 口腔科学講座、²千葉大学医学部附属病院 歯科・顎・口腔外科、³千葉大学大学院医学研究院 臨床腫瘍学講座

Shusaku Yoshimura¹, Dai Nakashima², Kazuyuki Koike², Yasuyuki Minakawa², Masanobu Yamatoji², Morihito Higo², Atsushi Kasamatsu², Yosuke Sakamoto², Masashi Shiiba³, Katsuhiko Uzawa², Hideki Tanzawa^{1,2}

¹Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University, ²Department of Dentistry and Oral-Maxillofacial Surgery, Chiba University Hospital, ³Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University

【目的】 Protein-O-fucosyltransferase 1 (POFUT1) は、fucose を O-グリコシド結合させ、細胞表面などに存在する EGF 様リピード構造のセリン・スレオニン残基に付加する酵素である。POFUT1 は体節分化に関与し、白血病や大腸癌等の増殖、進展にも関するとの報告がある。ヒト口腔扁平上皮癌 (OSCC) 細胞における microarray 解析において、POFUT1 は有意な発現亢進を示した。本研究では、OSCC 細胞株および臨床検体において POFUT1 の発現状態を確認し、その機能的意義を明らかにする。

【方法】 OSCC 細胞株 5 株を用いて定量的 RT-PCR 法および Western Blot 法を行ない、臨床検体 128 例を用いて定量的 RT-PCR 法を行った。また、免疫組織学的染色において IHC score を算出し、臨床指標との比較解析を行った。さらに、shRNA を用いて POFUT1 発現抑制株を作製し、細胞増殖能試験等を行った。

【結果】 ヒト正常口腔粘膜上皮細胞と比較し、5 つの OSCC 細胞株において POFUT1 の発現が mRNA レベル、タンパクレベル共に有意に亢進していた。IHC score と臨床指標との比較解析を行い、原発腫瘍径において有意な相関関係を認めた。さらに、POFUT1 発現抑制株 2 株を用いた機能解析を行い、細胞浸潤能・遊走能試験では control との比較において有意な差は認めなかったが、細胞増殖能試験では POFUT1 抑制株において有意な増殖能の低下を認めた。以上より、POFUT1 は OSCC において過剰発現しており、腫瘍の増殖に関与することが示唆された。

PD3-1

マイクロ RNA を用いた強化放射線療法の開発

Exploration of microRNA-induced enhanced radiotherapy

○椎葉 正史^{1,2}、皆川 康之^{2,3}、小池 一幸^{2,3}、大和地 正信^{2,3}、中嶋 大^{2,3}、肥後 盛洋^{2,3}、笠松 厚志^{2,3}、遠藤 坂本 洋右^{2,3}、鶴澤 一弘^{2,3}、滝口 裕一¹、丹沢 秀樹^{2,3}

¹千葉大学大学院医学研究院 臨床腫瘍学講座、²千葉大学医学部附属病院 歯科・顎・口腔外科、³千葉大学大学院医学研究院 口腔科学講座

Masashi Shiiba^{1,2}, Yasuyuki Minakawa^{2,3}, Kazuyuki Koike^{2,3}, Masanobu Yamatoji^{2,3}, Dai Nakashima^{2,3}, Morihito Higo^{2,3}, Atsushi Kasamatsu^{2,3}, Yosuke Endo-Sakamoto^{2,3}, Katsuhiko Uzawa^{2,3}, Yuichi Takiguchi¹, Hideki Tanzawa^{2,3}

¹Department of Medical Oncology, Chiba University, Chiba, Japan, ²Department of Dentistry and Oral-Maxillofacial Surgery, Chiba University Hospital, Chiba, Japan, ³Department of Oral Science, Chiba University, Chiba, Japan

【目的】 放射線治療耐性に関わる分子を明らかにし、標的分子を制御する方法を探索する。

【材料と方法】 口腔癌由来細胞株 HSC-2 と HSC-3 における放射線感受性の相違から放射線耐性に関与している遺伝子を DNA microarray によって検索し、発現解析と機能解析にて放射線感受性との関連を確認した。この候補遺伝子の制御に関わるマイクロ RNA を検索し、その発現を調節することによって放射線感受性を強化することを試みた。

【結果】 HSC-2 (放射線低感受性株) と HSC-3 (放射線高感受性株) における遺伝子発現の解析から低感受性株で発現が高かった intercellular adhesion molecule 2 (ICAM2) に着目した。ICAM2 の発現を減弱させた細胞株では放射線感受性が強化されることが確認された。次に ICAM2 を標的としてその発現調節に関与していると考えられるマイクロ RNA を探索し、miR-125b を同定した。miR-125b の発現は低感受性株 HSC-2 では高感受性株 HSC-3 より低値であった。口腔癌由来細胞株に miR-125b を過剰発現させると、ICAM2 の発現が抑制されるとともに放射線感受性が増強された。

【考察】 miR-125b を過剰発現させることによって放射線抵抗性と密接に関連する ICAM2 の発現抑制が誘導され、放射線感受性が強化されることが示唆された。

【結論】 放射線治療の抵抗性を克服するためにマイクロ RNA を用いた遺伝子治療は有望な試みである。

PD2-5

口腔癌および前癌病変における PD-L1/PD-1 発現に関する臨床病理学的研究

Expression of PD-L1 and PD-1 in oral cancer and precancerous lesions: Clinicopathological characteristics

○瀬藤 衆¹、佐藤 郁郎²、及川 麻理子³、清水 良央³、高橋 哲¹、熊本 裕行³

¹東北大学大学院歯学研究所 口腔病態外科学講座顎顔面・口腔外科学分野、²地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター 病理部、³東北大学大学院歯学研究所 口腔病態外科学講座 口腔病理学分野

Atsumu Kouketsu¹, Ikuro Sato², Mariko Oikawa³, Yoshinaka Shimizu³, Tetsu Takahashi¹, Yoshiyuki Kumamoto³

¹Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Medicine and Surgery, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai, Miyagi, Japan, ²Division of Pathology, Miyagi Cancer Center, Natori, Miyagi, Japan, ³Division of Oral Pathology, Department of Oral Medicine and Surgery, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai, Miyagi, Japan

【緒言】 抗原提示細胞と T 細胞に発現される免疫補助刺激経路である programmed cell death-1 (PD-1) と PD-ligand 1 (PD-L1) について、非小細胞肺癌、腎細胞癌、悪性黒色腫等との関係性が明らかになり、抗 PD-L1 抗体および抗 PD-1 抗体は臨床試験にて有効性が示され大きな注目を集めている。今回、われわれは口腔扁平上皮癌 (OSCC) および前癌病変における PD-1 および PD-L1 発現について検討をした。

【対象・方法】 病理診断および外科的治療を目的に切除された OSCC 106 例および白板症 (LP) 24 例、低悪性度異形成症 (LD) 31 例、高度異形成症 (HD) 24 例について、PD-L1 および PD-1 の免疫組織学的検討を行った。また OSCC 症例の免疫組織学的結果について臨床病理組織学的特徴との関連を評価した。

【結果】 PD-L1 は主として上皮性細胞の細胞膜に発現し、LK 5 例 (20.8%)、LD 10 例 (32.3%)、HD 6 例 (25.0%)、OSCC 72 例 (67.9%) が陽性であり、PD-1 は上皮性細胞に隣接したリンパ球に発現し、LK 6 例 (25.0%)、LD 11 例 (35.5%)、HD 6 例 (25.0%)、OSCC 73 例 (68.9%) が陽性であった。OSCC および前癌病変において PD-L1 と PD-1 の発現は有意な正の相関を示し、OSCC における PD-L1、PD-1 の発現は TNM 分類や間質反応、浸潤様式、深達度により有意差が認められた。

【結論】 免疫組織学的結果から、OSCC の発症、進展に PD-1/PD-L1 経路の免疫応答抑制が関与している可能性が示唆され、これらの分子を標的とする治療への応用の可能性が考えられた。

PD3-2

Fucci を導入した口腔扁平上皮癌細胞における放射線照射後の細胞周期動態解析

Radiation-induced cell cycle kinetics of oral squamous cell carcinoma cells Expressing Fucci probes

○小野里 祐佑^{1,2}、戒田 篤志¹、原田 浩之²、三浦 雅彦¹

¹東京医科歯科大学大学院医学総合研究科 口腔放射線腫瘍学分野、²東京医科歯科大学大学院医学総合研究科 顎口腔外科学分野

Yusuke Onozato^{1,2}, Atsushi Kaida¹, Hiroyuki Harada², Masahiko Miura¹

¹Oral Radiation Oncology, Division of oral Health Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, ²Oral and Maxillofacial Surgery, Division of oral Health Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

【緒言】 細胞周期相により放射線感受性が異なることから、分割照射中の細胞動態に関する情報をリアルタイムに得ることは極めて重要である。そこで我々は、細胞周期をリアルタイムに可視化する Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator (Fucci) を口腔扁平上皮癌細胞に導入し、放射線照射後の細胞周期動態を解析した。

【方法】 Fucci を導入した舌癌細胞株 (SAS-Fucci) を用い、スフェロイドを作製した。スフェロイドに対し X 線 10Gy を照射し、タイムラプス解析を行なった。

【結果】 単層培養細胞に X 線 10Gy を照射したところ、15 時間後には大半の細胞が緑色を示し、その後赤色の細胞が出現し、G2 アレストの反映が考えられた。照射前のスフェロイドでは、外層で緑色優位、内層で赤色優位な像が得られた。X 線 10Gy を照射後、単層培養系と同様に 15 時間後には外層の細胞の大半が緑色を示したが、内層は赤色のままであった。その後、外層の細胞の脱落と再酸化による細胞周期の変化を認めると、赤色優位の状態から変化することなく、76 日目に接着性ディッシュに播種したところ、再増殖を認めた。一方、X 線 10Gy 照射直後のスフェロイドを接着性ディッシュに播種したが、再増殖は認めなかった。

【結論】 X 線 10Gy 照射後もスフェロイド内部が赤色から変化することなく、長期間赤色を維持していたことから、スフェロイド構造を保つことで DNA 修復が行われ、再増殖能を獲得した可能性が考えられた。

PD3-3 **Vascular disrupting agent(VDA)として機能する新規微小管重合阻害薬(KPU-300)を用いた腫瘍細胞に対する放射線増感機構の解析**
 KPU-300, a novel anti-microtubule agent with vascular disrupting effect in vivo, is a potent radiosensitizer that synchronizes the cell cycle in early M phase

○奥山 紘平^{1,2}、戒田 篤志²、原田 清¹、三浦 雅彦²
¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面外科学分野、
²東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔放射線腫瘍学分野

Kohei Okuyama^{1,2}, Atsushi Kaieda², Kiyoshi Harada¹, Masahiko Miura²
¹Section of Maxillofacial Surgery, Department of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, ²Section of Oral Radiation Oncology, Department of Oral Health Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

【目的】 新規微小管重合阻害剤である KPU-300 の放射線増感効果を検証し、Fucci(fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator)を導入した HeLa 細胞を用いてその機構を解析した。また KPU-300 の Vascular disrupting agent(VDA)としての機能を *in vivo* にて確認し、放射線併用における治療戦略を提案する。

【方法】 生存曲線は Colony-forming assay にて求めた。DNA 量、Fucci, M 期の解析は FACSCanto II(BD) を、タイムラプス像は BIOREVO BZ-9000(KEYENCE)を用いた。ヌードマウスの背部皮下に HeLa-Fucci 細胞移植腫瘍を作成し、Dorsal skin-fold chamber(APJ Trading)を装着後、MVX10 Fluorescence MacroZoom(Olympus)にて腫瘍内血管を観察した。

【結果】 KPU-300 を 30nM 以上の濃度で作用させると 24h 後にはほぼすべての細胞が M 期に同調し、Fucci の異常蛍光が出現した。HeLa-Fucci spheroid に KPU-300(30nM) を作用させると、24h 後には外層部に異常蛍光を呈し、Spheroid を分散して観察するとほぼすべての細胞が M 期であった。放射線との併用では、30nM 以上の濃度の KPU-300 を 16h 以上作用後に照射された場合に増感を認めた。KPU-300(10mg/kg) を担癌モデルマウスに腹腔内投与すると、不可逆的な腫瘍内部血管の消失を認めた。

【結論】 KPU-300 は強力な放射線増感剤であり、並びに VDA として機能することが示された。

【謝辞】 本研究は東京薬科大学薬学部薬品化学教室林良雄教授との共同研究である。

PD3-5 **口腔扁平上皮癌における Bikunin 併用療法の抗腫瘍効果**
 Antitumor effects of combined therapy of Bikunin in oral squamous cell carcinoma

○関川 翔一¹、恩田 健志¹、林 幸央¹、渡部 幸央¹、野村 武史^{2,3}、高野 伸夫^{1,3}、柴原 孝彦^{1,3}

¹東京歯科大学 口腔顎顔面外科学講座、²東京歯科大学 オーラルメディシン・口腔外科学講座、³東京歯科大学 口腔がんセンター

Shoichi Sekikawa¹, Takeshi Onda¹, Kamichika Hayashi¹, Yukio Watabe¹, Takeshi Nomura^{2,3}, Nobuo Takano^{1,3}, Takahiko Shibahara^{1,3}
¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, ²Department of Oral Medicine, Oral and Maxillofacial surgery, Tokyo Dental College, ³Oral Cancer Center, Tokyo Dental College

【目的】 われわれは口腔扁平上皮癌由来細胞(OSCCs)において Bikunin 前駆体が発現低下を示すこと、*In vitro* において Bikunin が OSCCs に対して抗腫瘍効果を示すことを同定し報告してきた。本研究では、各種抗がん薬および分子標的治療薬と Bikunin の併用による上乗せ効果を検討した。

【材料および方法】 OSCCs のうち Bikunin 低発現株 HSC-3 に対して、1.Bikunin 単投与群、2.Bikunin 単投与群、3.CDDP+Bikunin 併用群、4.S-1+Bikunin 併用群、5.Cetuximab+Bikunin 併用群、6.CDDP+S-1+Bikunin 併用群の 6 群を設定し、Cell Proliferation Assay、Wound Healing Assay により抗腫瘍効果を検証した。

【結果】 Bikunin 単投与群および各種抗がん薬、分子標的治療薬併用群において、細胞増殖能および遊走能の低下が認められた。最も高い抗腫瘍効果が認められたのは CDDP+S-1+Bikunin の 3 剤併用群であった。

【考察】 Bikunin は、卵巣癌においては転移抑制薬として効果が期待されている薬剤である。本研究の結果、OSCCs に対する Bikunin 併用投与による各種抗がん薬、分子標的治療薬の上乗せ効果が確認された。さらなる検証が必要であるが、Bikunin 併用投与が OSCC に対する化学療法へ貢献できる可能性が示唆された。

PD3-4 **口腔癌の化学放射線治療と唾液の変化に関する検討**
 Investigation of salivary component change after chemoradiotherapy in oral cancer

○川原 健太^{1,2}、平木 昭光³、有田 英生¹、上村 恭子¹、吉田 遼司¹、永田 将士¹、松岡 祐一郎¹、田中 拓也¹、廣末 晃之¹、福岡 大喜¹、篠原 正徳⁴、中山 秀樹¹

¹熊本大学大学院生命科学研究部 歯科口腔外科学分野、²天草中央総合病院 歯科口腔外科、³福岡歯科大学 口腔・顎顔面外科学講座 口腔腫瘍学分野、⁴医療法人伊東会伊東歯科口腔病院

Kenta Kawahara^{1,2}, Akimitsu Hiraki³, Hidetaka Arita¹, Kyoko Uemura¹, Ryoji Yoshida¹, Masashi Nagata¹, Yuichiro Matsuoka¹, Takuya Tanaka¹, Akiyuki Hirose¹, Daiki Fukuma¹, Masanori Shinohara¹, Hideki Nakayama¹
¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, ²Amakusa Central General Hospital, ³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Fukuoka Dental College, ⁴Itoh Dent-Maxillofacial Hospital

【緒言】 化学放射線療法(CRT)は口腔癌の代表的な治療法の1つで、その有効性は高い。しかし、有害事象である口腔粘膜炎症や口腔乾燥が治療の遂行や治療後のQOLに大きな影響を及ぼす。今回、術前CRT症例における唾液量を計測し、減少に影響する臨床的因子を検討した。また、口腔乾燥や粘膜の環境維持に重要とされる安静時唾液を採取し、唾液中の成長因子(EGF、HGF、KGF)の変化、および唾液量や唾液中の成長因子の変化とCRT中の口腔粘膜炎の関連について検討した。

【対象】 2008～2014年に術前CRTを行った84例。男性49例、女性35例、平均年齢66.9歳。原発部位は舌29例、下顎肉肉28例、上顎肉肉13例、頬粘膜8例、口底4例、口蓋1例、頸部後発転移1例。放射線照射量は30Gyが70例、40Gyが14例、化学療法は全例でS-1であった。

【方法】 唾液量、安静時唾液はCRT前、CRT後2週間(手術前)、CRT後1年の3時点で測定または採取した。唾液量に影響を与える臨床的因子として、年齢、照射量、手術法等9項目について検討した。安静時唾液中の成長因子濃度はELISEにて測定した。口腔粘膜炎は治療中最も高いGradeで評価した。**【結果】** 唾液量はCRT後1年で約40%に減少した。年齢、大唾液腺摘出個数と唾液量の間に有意差を認めた。また、唾液量の減少、唾液中のEGFと口腔粘膜炎の間に有意差を認めた。

【結論】 CRTによる唾液量や唾液中の成長因子の変化は口腔粘膜炎に影響する重要な因子であることが示唆された。

PD4-1 **DNAメチル化酵素阻害剤の5-FUへの効果解析**
 Zebularine suppresses the apoptotic potential of 5-fluorouracil via cAMP/PKA/CREB pathway against human oral squamous cell carcinoma cells

○遠藤 学^{1,2,3}、高橋 哲³、門馬 勉¹、金子 哲治²、山崎 森里生²、長谷川 博²

¹東大原総合病院 口腔外科、²福島県立医科大学附属病院 歯科口腔外科、³東北大学歯学部 顎顔面口腔外科学講座

Manabu Endo^{1,2,3}, Tetsu Takahashi³, Tsutomu Monma¹, Tetsuharu Kaneko², Morio Yamazaki², Hiroshi Hasegawa²
¹Department of oral surgery, Ohara General Hospital, Fukushima Japan, ²Department of Dentistry and Oral Surgery, Fukushima Medical College, Fukushima, Japan, ³Department of Maxillofacial and oral surgery, Tohoku University, Sendai, Japan

目的: 癌細胞において、癌抑制遺伝子は一般的にプロモーター領域の異常なDNAメチル化によって抑制されており口腔扁平上皮癌(OSCC)の5-Fluorouracil(5-FU)に対する感受性の重要な要素の1つとなっている。そこで、われわれは口腔癌においてエビジェネティクス制御化合物が5-FUのアポトーシス誘導効果に与える影響について検討した。

方法: 口腔癌細胞株HSC-3においてCDDPあるいは5-FUとZebularine(DNAメチル化酵素阻害剤)の併用効果についてMTT法あるいはTUNEL法で解析した。さらにその分子機構を調べるためにCDDPあるいは5-FUとLiCl(GSK3β阻害剤)および17-AAG(Hsp90阻害剤)との併用効果を同様の方法で解析し検討した。

結果: HSC-3においてCDDP/Zeb、CDDP/17-AGG処理で有効なアポトーシス誘導効果の増強が認められたが、5-FU/Zeb、5-FU/17-AGG、5-FU/LiClでは5-FUのアポトーシス誘導効果の抑制が認められた。この5-FU/Zebのアポトーシス誘導効果の減少がcAMP/PKA阻害剤であるH89で回復し、さらに5-FU/cAMPの処理では5-FU/Zebと同様にアポトーシス誘導効果が減少した。

結論: 口腔癌細胞においてZebは5-FUのアポトーシス誘導効果を抑制し、その機序としては17-AGGやLiClとは異なりZebのcAMP/PKA/CREB経路活性化であることが示唆された。DNAメチル化酵素阻害剤を癌化学療法に応用する場合は併用する薬剤の十分な検討が必要である。

ご案内

プログラム

特別講演

招聘講演

シンポジウム

ワークショップ

学術セミナー

アブスターナクセミナー

看護師・歯科衛生士セッション

フェイスブックセッション

一般演題

発表者別索引

PD4-2

口腔扁平上皮癌の浸潤・転移における腫瘍伴性マクロファージの関与

Involvement of tumor-associated macrophages in the invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma

○久保田 恵吾¹、森山 雅文¹、古川 祥子¹、丸瀬 靖之¹、川野 真太郎¹、清島 保²、中村 誠司¹

¹九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野、²九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面病態病理学分野

Keigo Kubota¹, Masafumi Moriyama¹, Sachiko Furukawa¹, Yasuyuki Maruse¹, Shintaro Kawano¹, Tamotsu Kiyoshima², Seiji Nakamura¹
¹Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ²Section of Oral Pathology and Medicine, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

【緒言】腫瘍伴性マクロファージ (TAM) は、通常のマクロファージとは異なり、腫瘍に対する免疫応答を抑制することが報告されているが、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における局在や機能については不明である。そこで本研究では、OSCC における TAM の局在と臨床所見との関連について検討した。

【対象と方法】未治療の OSCC 患者 37 例の切除標本を用いて免疫組織化学染色法にて TAM (CD163、CD204)、活性化リンパ球 (CD25)、抑制性サイトカイン (IL-10) の局在を検索した。さらに、TAM と臨床所見との関連について統計学的解析を行った。

【結果】CD163 および CD204 陽性細胞は腫瘍辺縁部に著明な浸潤を認め、さらに CD204 のみ腫瘍実質内にも浸潤を認めた。CD25 陽性細胞は腫瘍辺縁部にびまん性に認められた。二重蛍光染色法では IL-10 は CD163 の一部と局在が一致しており、一方 CD204 とは局在がほぼ一致していた。臨床所見との関連については、CD204 のみ浸潤様式 (YK 分類) と正の相関を認め、さらに CD25 陽性細胞数とは負の相関を認めた。

【考察】これらの結果より、TAM のマーカーとしては CD163 よりむしろ、CD204 が特異的なマーカーであることが示唆された。また、OSCC における TAM の作用機序については、免疫を強力に抑制する IL-10 を産生し、腫瘍の浸潤・転移に関与する可能性が考えられる。

PD4-4

口腔癌における ABCG2、ALDH1、Bmi-1 および CD24 発現の臨床病理学的意義

Expression of ABCG2, ALDH1, Bmi-1, and CD24 in human oral squamous cell carcinoma and its relationship with clinical factors

○玉谷 哲也、高丸 菜都美、永井 宏和、宮本 洋二
徳島大学大学院歯薬薬研究部 口腔外科学分野

Tetsuya Tamatani, Natsumi Takamaru, Hirokazu Nagai, Youji Miyamoto
Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

【目的】癌幹細胞は抗癌剤や放射線に抵抗性を示し、腫瘍の再発・転移に重要な働きをしている。しかし、口腔癌での癌幹細胞マーカーの発現と臨床病理学的因子、予後についての報告は少ない。そこで、われわれは口腔癌幹細胞のマーカーと考えられている ABCG2 (ATP-binding cassette, G2 subfamily)、ALDH 1 (aldehyde dehydrogenase)、Bmi-1 (B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog)、CD24 の発現を口腔扁平上皮癌において評価し、マーカーの発現が分化度、山本-小浜による浸潤様式、転移、3 年生存率と関連するか否かについて検討することを目的とした。

【材料及び方法】当科で治療を行った口腔扁平上皮癌 103 例の初診時生検および手術材料を用い、免疫組織化学染色を行なった。

【結果】正常粘膜上皮では全てのマーカーの発現は認められなかった。癌症例における ABCG2、ALDH1、Bmi-1 と CD24 の発現率はそれぞれ 28%、31%、38%、62% であった。また、ABCG2 の発現は浸潤様式と、ALDH1 の発現は浸潤様式、分化度あるいは生存率、Bmi-1 の発現は浸潤様式と生存率、CD24 は分化度と相関関係を認めた。

【結論】ALDH1 と Bmi-1 の発現が、口腔扁平上皮癌患者の予後因子となる可能性が示唆された。

PD4-3

舌扁平上皮癌における PD-1、PD-L1 の発現と臨床病理学的因子との関連

Relation between the expression and the clinicopathological factors of PD-1, PD-L1 in tongue squamous cell carcinoma

○岡本 準也、宮崎 晃巨、小林 淳一、宮本 昇、中井 裕美、出張 裕也、荻 和弘、平塚 博義

札幌医科大学 口腔外科学講座

Junya Okamoto, akihiro Miyazaki, Juniti Kobayashi, Sho Miyamoto, Yumi Nakai, Hironari Dehari, Kazuhiro Ogi, Hiroyoshi Hiratuka
Sapporo Medical University

【背景】PD-1/PD-L1 分子を介した免疫チェックポイント経路は、癌の免疫逃避機構として注目されている。悪性黒色腫を中心に多くの癌種において抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体を用いた免疫チェックポイント阻害薬の臨床応用が進められており、口腔癌においてもその有用性が期待されている。

【目的】舌扁平上皮癌における PD-1/PD-L1 の発現と臨床病理学的因子との関連を明らかにする。

【方法】2005 年から 2012 年の間に当科で手術を行った舌扁平上皮癌一次症例 70 例を対象とし、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体を用いて免疫組織染色を行った。PD-1 は、1 視野内 (×100) の癌組織における陽性 T 細胞数を測定し、PD-L1 は、1 視野内 (×100) の癌細胞における発現率を算出した。PD-1: 4.0 個 ≤、PD-L1: 2% ≤ を陽性と判定した。

【方法】PD-1 陽性率は、42/70 例 (60.0%)、PD-L1 陽性率は 31/70 例 (44.3%) であった。統計学的解析により、分化度と癌浸潤様式は PD-1、PD-L1 両者の陽性率と関連がみられ、T 分類、Stage、リンパ節転移は PD-L1 陽性率と関連がみられた。

【考察】舌扁平上皮癌組織における PD-1、PD-L1 と予後不良因子との関連性が明らかとなった。免疫逃避が癌の増大や転移に関与している可能性があり、免疫チェックポイント阻害療法の有効性が示唆された。

PD4-5

巨細胞肉芽腫より非常に急激な増殖能と転移能をもつ未分化多形肉腫に形質転換し、不幸な転機をたどった 1 例

A case that died from transformed peripheral giant cell granuloma into undifferentiated polymorphism sarcoma

○長井 健太郎、山本 晃士、近藤 雄大、上村 洋平、田中 太郎、井川 加織、山下 善弘

宮崎大学医学部 感覚運動医学講座顎顔面口腔外科学分野

Kentaro Nagai, Koji Yamamoto, Yudai Kondo, Yohei Uemura, Takakuni Tanaka, Kaori Igawa, Yoshihiro Yamashita
Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Medicine of Sensory and Motor Organs, Faculty of Medicine University of Miyazaki

【緒言】巨細胞肉芽腫は予後が良好で細胞異型が少ない非腫瘍性病変であり、口腔内に発生する事は比較的稀とされる。一方未分化多形肉腫は肉腫の一種であり、軟部組織と骨から発生する起源不明の悪性腫瘍である。今回われわれは、急激な増殖能をもった肉腫に対する治療依頼として他院より紹介されたものの、腫瘍の全身多発転移のために根治不可能となり、紹介より 2 週間後に死亡した症例を経験した。剖検を行いいくつかの警鐘的知見を得たので報告する。

【処置と経過】患者は 85 歳女性。他施設において H26 年 7 月に右側上顎歯肉の巨細胞肉芽腫の診断の下摘出術を施行。その後約半年で再度腫瘍の形成を認めたため、同院にて上顎部分切除を施行し病理標本にて Malignant tumor, high grade の診断となった。切除後 1 ヶ月で再度腫瘍の形成を認め、急激な増殖のため当科を紹介受診。当科にて生検を施行し Sarcoma, NOS の診断となった。PET-CT にて全身多発転移を認め、当科に紹介を受けてからわずか 2 週間後に腫瘍死の転帰となった。剖検を行った結果、両肺、胸膜、心外膜、肝臓、骨に多発転移を認め、病理の結果は undifferentiated pleomorphic sarcoma であった。

【結論】良性腫瘍からの悪性化を示すものには自験例のように腫瘍の増大が急速なものもあり、発見し次第早期に治療開始を要する必要がある。

PD5-1 口腔癌術後再発高リスク症例に対する術後 CRT の開始時期および有用性についての多施設共同後ろ向き研究
Multicenter retrospective study of adjuvant therapy about initiation timing and the utility for recurrent high-risk cases in oral cancer

○山川 延宏¹、桐田 忠昭¹、梅田 正博²、柳本 惣市²、太田 嘉英³、大鶴 光信³、大倉 正也⁴、相川 友直⁴、栗田 浩⁵、鎌田 孝広⁵、上田 倫弘⁶、山下 徹郎⁶
¹奈良県立医科大学医学部 口腔外科学講座、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔腫瘍治療学分野、³東海大学医学部 外科学系 口腔外科学、⁴大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔疾患制御学講座 口腔外科学第一教室、⁵信州大学医学部 歯科口腔外科、⁶社会医療法人恵佑会札幌病院 歯科口腔外科

Nobuhiro Yamakawa¹, Tadaaki Kirita¹, Masahiro Umeda², Souichi Yanamoto², Yoshihide Ota³, Mitsunobu Otsuru³, Masaya Okura⁴, Tomonao Aikawa⁴, Hiroshi Kurita⁵, Takahiro Kamata⁵, Michihiro Ueda⁵, Tetsuro Yamashita⁶
¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Nara Medical University, ²Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Surgery, Tokai University School of Medicine, ⁴First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, ⁵Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, ⁶Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital

口腔癌において、切除断端陽性、頸部リンパ節多発転移、被膜外浸潤は術後再発高リスクとされている。手術後の再発高リスク症例に対する化学放射線併用療法は原発巣制御の向上や生存率への寄与が認められている。今回、術後再発高リスク症例に対する術後補助療法の開始時期、最適なレジメンの検討を行うため、多施設共同後ろ向き研究を行った。

2002年～2011年までに各施設にて根治手術を施行された症例のうち、術後再発高リスクと診断された279例を対象とした。

対象症例中、術後補助療法を施行された症例は187例であった。術後補助療法の内容は、化学療法のみが26例、放射線療法のみが113例、化学放射線療法が48例であった。結果は、術後補助療法の有無で局所再発・遠隔転移率に差は認めなかった。しかし、化学療法のみ群と治療無し群で局所再発・遠隔転移率に有意差は認めなかったが、治療に放射線療法を組み込んでいる群と治療無し群には有意差を認めた。また、補助療法開始時期においては術後6週までに治療を開始されている群と6週以降に開始されている群では局所再発・遠隔転移率に有意差を認めた。術後治療施行例において多変量解析を行ったところ術後治療の開始時期は局所再発・遠隔転移率の独立した因子であった。

以上より術後再発高リスク群において術後治療を行う際は最低限放射線治療を行う必要があること、また治療の開始は術後6週までに開始する必要があると思われる。

PD5-2 舌扁平上皮癌stage I, II 症例の後発頸部リンパ節転移と遠隔転移に関する臨床的検討
Clinical study on delayed cervical lymph node metastasis and distant metastasis of stage I and II tongue squamous cell carcinoma

○雨宮 剛志、山田 浩之、中岡 雅典、重松 宏明、君塚 幸子、長谷部 充彦、熊谷 賢一、馬杉 亮彦、園山 智生、川口 浩司、濱田 良樹
鶴見大学歯学部 口腔顎顔面外科学講座

Tsuyoshi Amemiya, Hiroyuki Yamada, Kenichi Kumagai, Hiroaki Shigematsu, Sachiko Kimizuka, Mitsuhiro Hasebe, Kenichi Kumagai, Akihiko Basugi, Tomoo Sonoyama, Koji Kawaguchi, Yoshiki Hamada
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tsurumi University School of Medicine, Yokohama, Japan

目的: 舌扁平上皮癌(以下、TSCC)における後発頸部リンパ節転移と遠隔転移の発症危険因子を抽出する。

対象および方法: 2009年4月から2014年8月までに当科でTSCC(stage I, II)と診断され、初回手術を行った41症例を対象とした。男性24例、女性17例で平均年齢は60.5歳(28～90歳)であった。後発頸部リンパ節転移は9例、遠隔転移は3例に認められた。発症危険因子には年齢、性別、山本・小浜(YK)分類、worst pattern of invasion (WPOI)、腫瘍の厚さ、tumor budding (TB)の有無、分化度、脈管侵襲や神経周囲浸潤の有無、切除断端の状態を含めて解析した。YK分類は1～3をlow grade、4C・4Dをhigh gradeとし、WPOIではtype 1～3をlow grade、type 4・5をhigh gradeに分類した。切除断端は5mm以内を近接とした。後発頸部リンパ節転移と遠隔転移の有無を目的変数として発症危険因子との関連をそれぞれロジスティック回帰分析にて解析した。

結果: 後発頸部リンパ節転移ではWPOIのhigh grade(p=0.0375)が、遠隔転移ではTB陽性(p=0.0065)が発症危険因子として抽出された。
まとめ: TSCCの後発頸部リンパ節転移の予測にはWPOIが、遠隔転移の予測にはTBが有用である可能性が示唆された。

PD5-3 舌癌原病死症例の検討
A clinical study of the patients who died of tongue carcinoma

○小野 貢伸、栗林 和代、足利 雄一、大廣 洋一、鄭 漢忠
北海道大学大学院歯学研究科 口腔顎顔面外科学教室

Mitsunobu Ono, Kazuyo Kuribayashi, Yuichi Ashikaga, Yoichi Ohno, Kancho Tei
Graduate School of Dental Medicine, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hokkaido University

【はじめに】 当科で治療を行った舌扁平上皮癌症例のなかで原病死した症例について検討したので報告する。

【対象】 2000年から2013年の間に当科で根治的治療を行った舌扁平上皮癌新鮮例は98例であった。このうち原病死症例は7例(原発巣非制御2例、頸部非制御5例)あり、これらを対象とした。

【結果】 初診時の病期は、T1N0が1例、T2N0が4例、T3N0が1例、T2N2bが1例であった。初回治療は、手術単独が5例、化学療法後に手術が1例、照射後に手術が1例であった。初回手術時に頸部郭清と遊離皮弁による再建術を行った症例が3例あった。原発巣非制御となった2例は、原発巣再発が認められ、再発部位は、1例が口底深部、1例は舌深部であった。1例には救済手術を行ったが制御できなかった。頸部非制御となった症例のうち2例は初回治療で頸部郭清を行い、頸部再発を認めた。1例は副咽頭に再発し非制御となり、1例は対側レベルIIに再発し非制御となった。頸部非制御となった他の3例は頸部後発転移に対し頸部郭清術を行い、郭清領域内再発を認め非制御となった。頸部非制御死した5例のうち3例はレベルIIから副咽頭にかけての再発であった。

【結論】 舌癌の手術において、原発巣切除の際の深部マージンの設定と頸部郭清の際のレベルIIの郭清が重要なポイントとなっていることが再確認された。

ご案内

プログラム

特別講演

招聘講演

シンポジウム

ワークショップ

学術セミナー

アフタートークセミナー

看護師・歯科衛生士セッション

ノミネートボスター

一般演題

発表者別索引

PD5-4

皮弁再建における立体形成術

Surgical techniques making a three-dimensional shape from the flat skin flap

○去川 俊二¹、加持 秀明¹、杉浦 康史²、野口 忠秀²、森 良之²、西野 宏³

¹自治医科大学 形成外科、²自治医科大学 歯科口腔外科、³自治医科大学 耳鼻咽喉科

Shunji Sarukawa¹, Hideaki Kamochi¹, Yasushi Sugiura², Tadahide Noguchi², Yoshiyuki Mori², Hiroshi Nishino³
¹The Department of Plastic Surgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, ²The Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, ³The Department of Otolaryngology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

【緒言】口腔近辺の臓器は複雑な立体構造をしているが、悪性腫瘍などによる欠損部を被覆するのはほぼ平面の皮弁である。よって、これらを欠損部位により適合させるためには、立体の展開図を意識してある程度の形成術を追加することが望ましい。本報告では、それらの実例を模式図と臨床写真を用いて症例提示する。

【方法】用いた手技は、皮弁辺縁の切除と縫縮、皮弁内 Z 形成術であった。皮弁の辺縁の切除は、形態を変えて皮弁の長さの違いを生じさせるだけでなく、同部を縫縮することにより、隆起や陥凹を作ることができる。Z 形成術は、一方向の延長とその直交方向の短縮により、両端の隆起と中央部の陥凹を作ることができる。これらの手技を用いた再建部位は、下口唇からオトガイ部の皮膚、顎下部の皮膚、可動部舌から前方顎堤、全舌であった。

【考察】例えば舌全摘後の再建は隆起型に作る方がよいとされており、一般には縫合ピッチに変化を与えることでブリーツ縫合を行っている。しかし、この方法には経験もしくは勘が必要であり、かつ結果が不確実という問題がある。縫合部にゆがみが生じた際は皮膚の収縮が起こり、二次的な修正が困難である。よって、可能な限り即時再建時に展開図的な発想で理想に近い立体を作り、かつ縫合部にゆがみを作らないのがよいと考えている。

PD5-6

下顎再建計画時に選択されるパラメーターについての検討—再建法の標準化にむけて—

Investigation of the most suitable parameter for the mandibular reconstruction using fibular graft—Standardization of the method for mandibular reconstruction—

○上田 順宏¹、中尾 恵³、麻生 晋併³、今井 裕一郎²、山中 康嗣¹、柳生 貴裕¹、山川 延宏¹、畠中 利英¹、芝 真央¹、松田 哲也³、桐田 忠昭¹

¹奈良県立医科大学 口腔外科学講座、²洛和会音羽病院 口腔外科、³京都大学大学院 情報学研究科

Nobuhiro UEDA¹, Megumi NAKAO³, Shimpei ASO³, Yuichiro IMAI², Yasutsugu YAMANAKA¹, Takahiro YAGYUU¹, Nobuhiro TAMAKAWA¹, Toshihide HATANAKA¹, Mao SHIBA¹, Tetsuya MATSUDA³, Tadaaki KIRITA¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital, ³Graduate School of Informatics, Kyoto University

【緒言】進行下顎肉腫において区域切除が余儀ない場合、血管柄付き遊離骨移植による再建が第一選択とされることが多い。その際、欠損部位により再建の難易度は異なってくるが、通常オトガイ部を含む再建では、十分な下顎骨の湾曲を再現するための骨分割および骨配置の選択は容易ではない場合が多い。

【方法】当科が共同開発している下顎骨再建術計画システム (biGAKU) にて 10 例の下顎骨および腭骨の CT データを応用し顎骨再建シミュレーションを行った。切除範囲はオトガイ部を含む欠損とし、6 種類を設定した。それぞれ 2 セグメント (2seg) および 3 セグメント (3seg) の腭骨にて再建した 60 例を比較し、各症例で 2seg と 3seg のどちらに適切な再建法が得られるかを選択した。選択は口腔癌治療 10 年以上の経験を有する口腔外科医 2 名にて行い、切除領域外縁と移植腭骨外縁がどの程度近いを示す「形状誤差」、「セグメント長」、局所形状誤差として「最大突出値」および「最大陥凹値」を検討した。

【結論】形状誤差は 3seg が有意に小さく、下顎形状に近い再建が行われていた。しかし、採用された計画例の中央値は不採用となった計画例より大きかった。セグメント長は、最も短いものが 20mm 以下になると不採用となっており、再建計画の際に重要な項目であると考えられた。最大突出値は小さいものが、最大陥凹値は大きいものが採用されており、突出より陥凹の方が再建計画として選択され易いと考えられた。

PD5-5

腹直筋皮弁の経時的変化に関する検討

Study of Chronological changes in rectus abdominis flap volume

○富岡 寛文、松川 祥、大迫 利光、田口 貴英、平井 秀明、望月 裕美、島本 裕彰、原田 浩之

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野

Hirofumi Tomioka, Sho Matsukawa, Toshimitsu Osako, Takahide Taguchi, Hideaki Hirai, Yumi Mochizuki, Hiroaki Shimamoto, Hiroyuki Harada
 Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

悪性腫瘍切除に伴う口腔領域の再建において、術後に移植皮弁が縮小することによって嚥下・構音障害を生じることがある。移植皮弁の経時的変化を把握し、その縮小率を予測することは、質の高い再建に必要と考える。

2001 年から 2014 年までに悪性腫瘍切除後に腹直筋皮弁移植を施行した 130 例のうち、術後約 1・6・12 か月の CT 撮影を行い、皮弁の経時的変化を確認し得た 49 例を対象とした。男性 34 例、女性 15 例、年齢は 28 ～ 82 歳、平均 61.3 歳であった。原発部位は舌 16 例、口底 3 例、上顎歯肉 2 例、下顎歯肉 15 例、頬粘膜 8 例、上顎洞 4 例、中咽頭 1 例であった。皮弁移植後の術後治療は化学放射線療法が 14 例、放射線療法単独が 7 例、化学療法単独が 6 例であった。CT の水平断画像における皮弁の最大断面で、皮弁の脂肪組織・筋体の長径と短径を測定した。脂肪組織における術後 6・12 か月の縮小率は平均で長径 0.1%・0.2%、短径 1.6%・0.9% で、ほとんど変化は認めなかった。筋体における術後 6・12 か月の縮小率は平均で長径 17.7%・30.1%、短径 22.9%・35.5% で、経時的な縮小を認めた。筋体の縮小率と性別・原発部位・術後治療の内容に有意差は認めなかった。

腹直筋皮弁において脂肪組織は経時的に変化しないが、筋体は術後 1 年で約 30% 縮小するということが、再建を行う際の一つの指標となると考えられた。